

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-505554

(43) 公表日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

A 6 1 K 9/70

識別記号

3 5 2

庁内整理番号

7822-4C

F I

A 6 1 K 9/70

3 5 2

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平7-506545  
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)8月5日  
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)2月9日  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 8 8 8 3  
(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 0 4 5 5 4  
(87) 国際公開日 平成7年(1995)2月16日  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 1 0 4 , 4 1 4  
(32) 優先日 1993年8月9日  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 シグナス、インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063,  
レッドウッド シティ, ペノブスコット  
ドライブ 400  
(72) 発明者 ルース, エリック ジェイ.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01752, マールボロー, プライアーウッド  
レーン 31-01  
(72) 発明者 チアン, チアーミン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404,  
フォスター シティ, シャド コート  
380  
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低フラックスで経皮的な活性薬剤の送達システム

(57) 【要約】

エチニルエストラジオールのような活性なステロイドを、低フラックスの定常状態速度で、数日の期間にわたり投与するためのマトリックス型経皮薬剤送達デバイスであって、(a) 閉塞性のバック層および(b) 2-エチルヘキシルアクリレートコポリマー中に0.5重量%未満の負荷で完全に溶解された薬剤のマトリックス層のラミネートを含む。

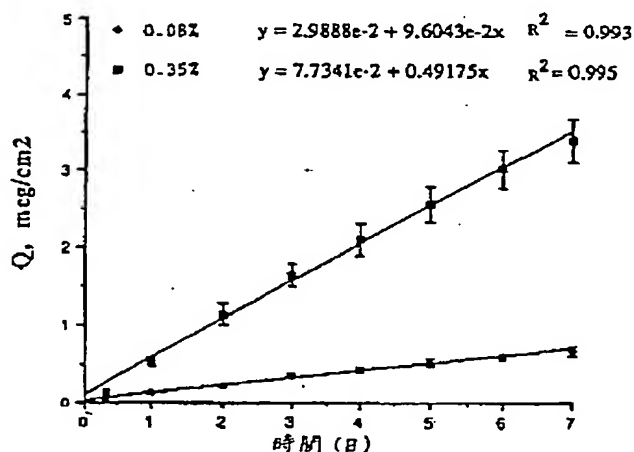


FIGURE 1

## 【特許請求の範囲】

1. 治療的に有効な量の活性な薬剤を定常状態送達速度で数日間の期間にわたって投与するための経皮薬剤送達デバイスであって、以下のラミネートを含む、デバイス：

(a) 該薬剤に対して不透過性であるバックング層；および

(b) 2-エチルヘキシルアクリレートと、ビニルアセテート、アクリル酸、メチルアクリレートおよびそれらの混合物からなる群から選択されるモノマーとを含有する粘着性コポリマーである基礎マトリックス層、ここで該薬剤はマトリックス中に完全に溶解し、そしてマトリックス中の薬剤の負荷が0.5重量%未満である。

2. 前記薬剤がエチニルエストラジオールであり、前記速度が0.25～10  $\mu$ g/日であり、そして前記負荷が0.08から0.35重量%の範囲にある、請求項1に記載のデバイス。

3. 前記基礎マトリックス層が、2重量%～15重量%の親水性の粒子状粘度低下剤を含む、請求項1に記載のデバイス。

4. 前記低下剤がシリカゲルである、請求項3に記載のデバイス。

5. 前記マトリックス中の前記薬剤の溶解度が少なくとも2% w/vである、請求項1に記載のデバイス。

6. 前記基礎マトリックス層が5重量%～10重量%のシリカゲルを含み、そして前記コポリマーが2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、アクリル酸、およびビニルアセテートのコポリマーである、請求項2に記載のデバイス。

7. 前記薬剤が、エチニルエストラジオール、ゲストジン、メストラノール、3-ケト-デソゲストレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレート、またはそれらの混合物である、請求項1に記載のデバイス。

8. エストラジオールをさらに含む、請求項1に記載のデバイス。

9. 前記活性な薬剤が3-ケト-デソゲストレルである、請求項8に記載のデバイス。

**【発明の詳細な説明】****低フラックスで経皮的な活性薬剤の送達システム****記述****技術分野**

本発明は、経皮的な薬剤送達の分野にある。より特定すれば、本発明は、数日の期間にわたって低フラックス定常状態の養生法で活性な薬剤を送達するマトリックス型の経皮送達デバイスに関する。

**背景**

PCT/US90/04767 (公開番号W091/03219) は、活性なエストロゲン (estrogen)、ならびにゲストジン (gestodine) およびエチニルエストラジオール (ethinyl estradiol) などのプロゲストゲン (progestogen) を含むステロイド薬剤を経皮的に投与するための固型マトリックスシステムを記載する。このシステムは、バックキング層およびアクリレートコポリマーのマトリックス層からなり、そして透過エンハンサーを用いることなく、実用的なフラックスレベルでステロイド類を送達し得る。この出願は、このマトリックスが、代表的には、0.5重量%~25重量%の薬剤を含むと述べている。この出願は、マトリックスからの薬剤の放出の動力学を記載しない。

本発明は、PCT/US90/04767に記載されるシステムの新規な実施態様に関し、ここでは、薬剤がアクリレートコポリマーに高度に可溶性である高度に活性な薬剤であり、そしてマトリックス中の薬剤の負荷量は、0.5重量%未満である。そのような実施態様は、数日の期間にわたる低フラックス定常状態の送達パターンを提供する。

**発明の開示**

本発明は、治療的に有効な量の活性な薬剤を定常状態送達速度で数日間の期間にわたって投与するための経皮薬剤送達デバイスであり、以下のラミネートを含む：

- (a) 上記薬剤に対して実質的に不透過性であるバックキング層；
- (b) 上記薬剤、ならびに2-エチルヘキシルアクリレートとビニルアセテート、

アクリル酸、およびメチルアクリレートからなる群から選択される少なくとも1つのコモノマーとの接着性コポリマーの混合物である基礎マトリックス層、ここで上記薬剤はマトリックス中に完全に溶解し、そしてマトリックス中の薬剤の負荷は0.5重量%未満である。

#### 図面の簡単な説明

図1～4は、以下の実施例に記載される複合体から得られた皮膚フラックス試験データのグラフである。

#### 発明を実施するための形態

本明細書で用いられる用語「マトリックス型」は、薬剤レザバーが薬剤と感圧接着剤との均質な混合物の固型マトリックスであるデバイスを示す。代表的には、このマトリックスの1つの表面が、デバイスの基礎表面(即ち、皮膚に接触し、そして上記薬剤がデバイスから皮膚に移動する拡散経路を形成する表面)を規定する。

用語「経皮的」は、皮膚または頬粘膜のような粘膜を通じる輸送を示すことを意図する。

用語「治療的に有効な量」は、薬剤が示す薬学的効果を提供する薬剤の用量を示す。

用語「活性な」は、約1mg/日未満の用量で、より代表的には約0.2mg/日未満で治療的に有効である薬剤を意図する。そのような薬剤の例は、エチニルエストラジオール、ゲストジン、メストラノール(mestranol)、3-ケト-デソゲストレル(3-keto-desogestrel)、レボノルゲストレル(levonorgestrel)、およびノルゲスチメート(norgestimate)である。これらの薬剤は、処置される症状に依存して単独でまたは組み合わせて投与され得る。例えば、エストロゲンの組み合わせ、またはエストロゲンとプロゲストゲンとの組み合わせが、ホルモン置換療法を提

供するために投与され得る。これらの組み合わせは、上記の活性な薬剤を、エストラジオールおよびその誘導体のようなエストロゲン、ならびにノルエチンドロン(norethindrone)およびノルエチンドロンアセテートのようなプロゲストゲン

などの他の薬剤と組み合わせて含み得る。

用語「定常状態」は、(装着の最初の6～8時間の後の)数日の投与期間にわたる実質的に一定の皮膚フラックスを意図する。定量的に「定常状態」と表現されている場合、放出薬剤の蓄積量(インビトロで測定)対時間(最初の2～8時間の後)のプロットの相関係数が $\geq 0.9$ であることを意図する。

用語「皮膚フラックス」は、PCT/US90/04767に記載される手順により測定されるような、単位時間あたりの皮膚を通じて送達される薬剤の速度を意図する。エチニルエストラジオールについては、所望されるフラックスは、通常 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ である。

用語「数日」の期間は、少なくとも2日、代表的には2日～14日の期間を示す。

用語「高度に可溶性」は、少なくとも2% w/v (20mg/ml)、より普通には少なくとも5% w/v (50mg/ml)である、マトリックス中の薬剤の溶解度を示す。

マトリックスの接着性コポリマーは、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルアセテート、アクリル酸および/またはメチルアクリレートとのコポリマーである。2-エチルヘキシルアクリレートのコモノマー(類)に対する重量比は、代表的には、90:10～60:40の範囲である。これらのコポリマーは、単独でまたは混合物で使用され得る。これらのコポリマーは溶媒ベースであり、キャストイングおよび溶媒除去によってフィルムを形成する。得られるフィルムは固型であり；即ち、それらは粘着性(tacky)であり、無定形(amorphous)であり、そして本質的に非流動性である。これらコポリマーの態様は、GELVA(Monsanto Chemical Companyから入手可能)およびMORSTIK(Morton Thiokol, Inc.から入手可能)のブランド名で、溶液で市販されている。溶媒は、トルエン、アルコール(エタノール、イソプロパノール)、エチルアセテートなどのような有機溶媒である。これらコポリマーの特定の市販の例は、GELVA737(約72 wt.%の2-エチルヘキシルアクリレート、28 wt.%のビニルアセテート)、GELVA788(約70 wt.%の2-エチルヘキシルアクリレート、30 wt.%のビニルアセテート)、ならびにMORSTIK607(約85wt.%

の2-エチルヘキシルアクリレート、10 wt.%のメチルアクリレート、3 wt.%のアクリル酸、2 wt.%のビニルアセテート)、およびDUROTAK280-2516(約67wt.%の2-エチルヘキシルアクリレート、28 wt.%のビニルアセテート、5%のヒドロキシル含有モノマー)である。

(一) 既知の皮膚透過エンハンサーが、薬剤がマトリックス中に可溶化されたままであることを条件にマトリックス中に含まれ得る。エンハンサーは、より高いレベルの皮膚フラックスを達成するため、または放出の時間の間、マトリックス中の薬剤濃度の実質的な減少に起因する皮膚フラックスの減少にオフセットを与えるために使用され得る。使用され得る透過エンハンサーの特定の例は、米国特許第4,906,463号および第5,006,342号に記載されるようなエンハンサーである。

拡張された装着(例えば約5日またはそれ以上の日)のために意図される本発明の実施態様においては、少量(即ち2重量%から15重量%、通常5重量%から10重量%)の親水性の粘度低下剤をマトリックス中に含むことが望ましい。そのような薬剤の例はシリカゲル、ケイ酸カルシウム、ゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およびポリビニルアルコールであるがこれらに制限されない。

マトリックス層の厚さは、通常、25から100ミクロンの範囲である。

(二) 本発明のデバイスは、薬剤負荷量と皮膚フラックスとの間で線形の相関を示す。これは、マトリックス中の高い薬剤溶解度およびマトリックス中の薬剤の低い負荷に起因する。示されるように、薬剤負荷は、<0.5重量%である。薬剤負荷は、通常、0.05重量%と0.35重量%との間である。(薬剤の低い負荷は、数日間の装着期間の終わりにマトリックス中に残る残存薬剤を最小量にする治療に必要な薬剤の量に関係し得る。)

デバイスのバックキング層は、薬剤に対して実質的に不透過性であり、そして好ましくは閉塞性である(閉塞層は、約 $26\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満の水蒸気透過速度を示す)。

デバイスの上部表面から逃れる薬剤を防ぎそして所望の閉塞性を維持することに加えて、バックキング層は、デバイスに対して構造的なサポートを提供する。バックキング層の厚さは、通常0.5から5ミルの範囲にある。PCT/US90/04767に記載されるバックキング材料(その開示は本明細書に参考として援用される)が、本発明の

デバイスで用いられる。

薬剤がそれを通して拡散により皮膚に送達されるデバイスの基底表面の領域は、代表的には、 $2.5 \sim 20 \text{ cm}^2$  の範囲である。この特別の領域は、皮膚フラックスと関連し、治療を提供するために必須な毎日の薬剤用量を提供する。エチニルエストラジオールについては毎日の用量は、約  $0.25 \sim 10 \mu\text{g}/\text{日}$  の範囲である。エチニルエストラジオールの場合、フラックスは、代表的には、 $0.004 \sim 0.025 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$  である。

デバイスは、PCT/US90/04767に記載される手順により製作され得る。

以下の実施例は本発明をさらに説明する。これらの実施例はいかなるようにも本発明を限定することを意図しない。

### 実施例

#### 実施例 1

エチニルエストラジオール (EE)、Morstik607、およびシリカゲル (0.08:89.92:10) を、250ml の容器中で 1 時間室温でブレンドした。このブレンドを、50 ミクロン厚さの Melinex442/200 ポリエステルバックリング上にキャストし、そしてオーブン中  $70^\circ\text{C}$  で乾燥した。得られるラミネート複合体は、7 日間にわたって  $0.10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$  のインビトロ皮膚フラックスを示すように設計した。

第 2 の複合体を、0.35:89.65:10 の EE:Morstik607:シリカゲル比を用いて同様に構築した。この複合体は、7 日間にわたって  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$  のインビトロフラックスを提供するように設計した。

皮膚フラックス試験を、これらの複合体について PCT/US90/04767 に記載されるように実施した。これら試験の結果を、図 1 および以下の表に要約する。図および表に示されるように、複合体からの皮膚フラックスは実質的に一定である。

表

処方物	標的皮膚フラックス ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ )	平均皮膚フラックス ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ )
0.08% EE	0.10	$0.11 \pm 0.05$ (n=24)
0.35% EE	0.50	$0.55 \pm 0.16$ (n=20)

実施例 2

3種の異なるバックリング材料：Killion Kraton、5ミル；高密度ポリエチレン、2.5ミル、およびNoslo Kraton、5ミルを用いて、実施例1と同様にして複合体を作成した。図2～4は、これらの複合体から得られた皮膚フラックス試験データのグラフである。図示されるように、それぞれは、実施例1のその相当物に本質的に等しく実施した。

薬学、経皮薬剤送達、および関連する分野の当業者に自明である、本発明を実施するための上記の態様の改変は、以下の請求項の範囲内にあることが意図される。



【図 1】

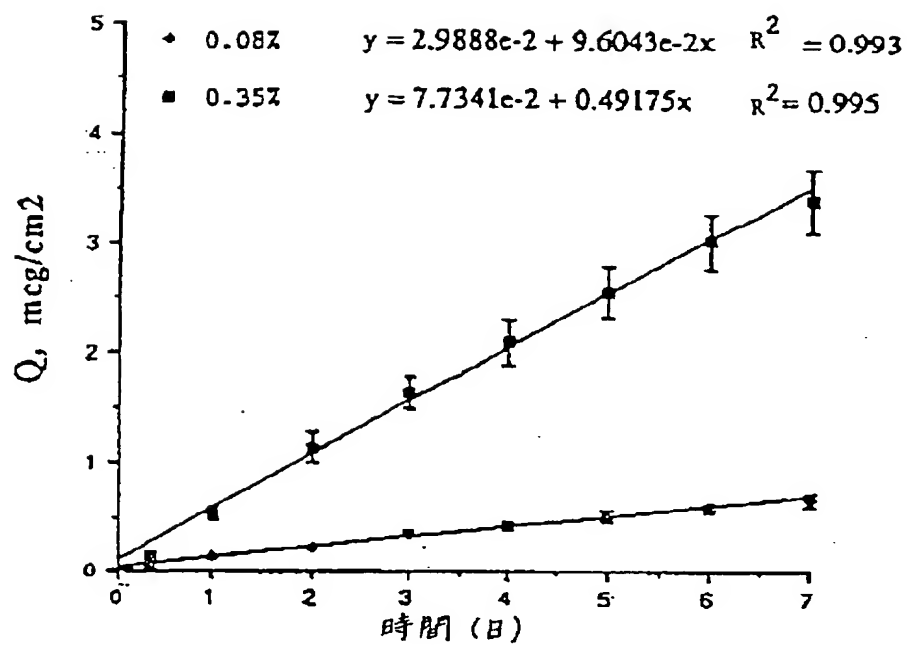


FIGURE 1

【図 2】

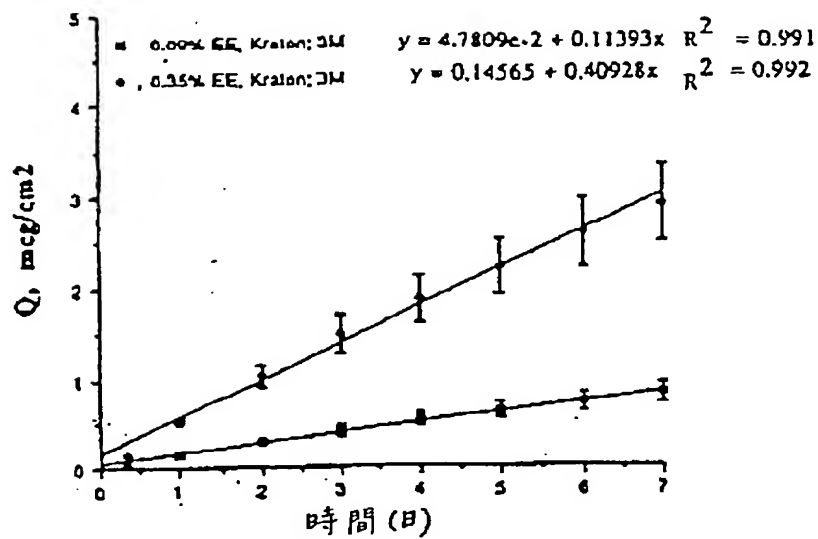


FIGURE 2

【图 3】

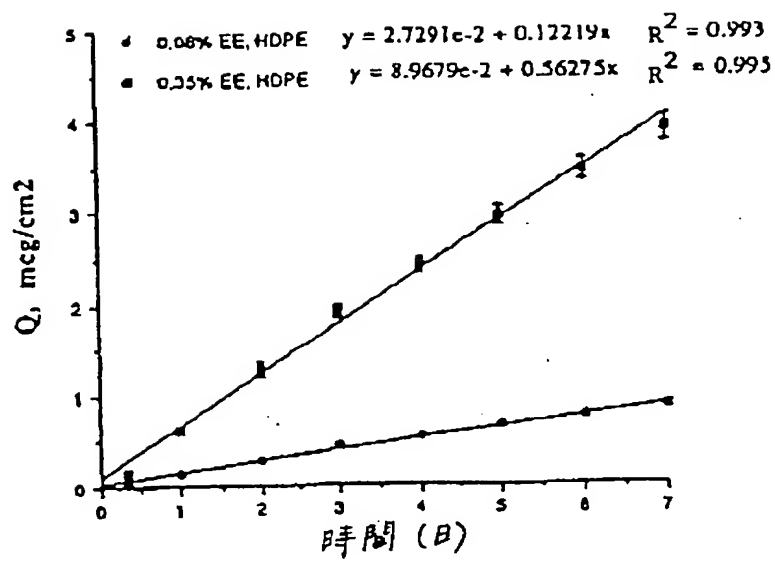


FIGURE 3

【圖 4】

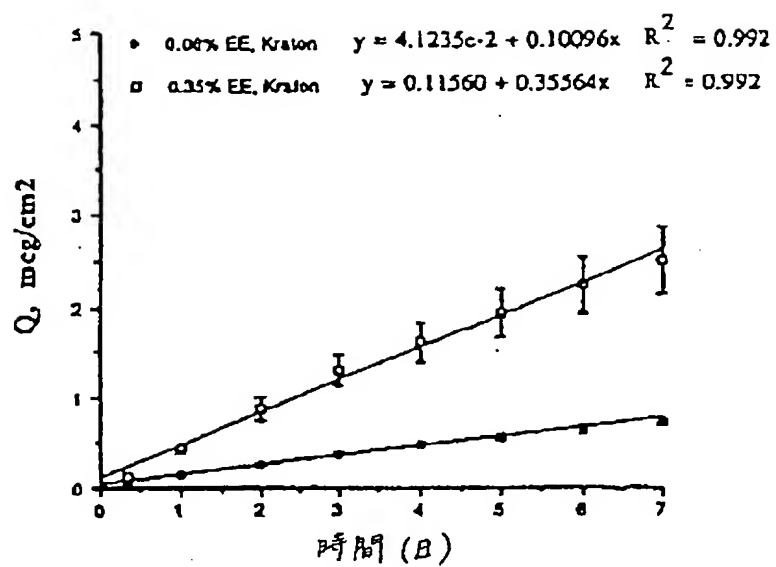


FIGURE 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/06883

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(5) : A61L 15/24

US CL : 424/449

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/449, 487; 602/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 4,994,267 (SABLOTSKY) 19 February 1991, see column 8, lines 12-26, column 4, lines 20-24, claim 5, column 6, lines 1-2.	1-5, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* A document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance	* X documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
* E earlier document published on or after the international filing date	* Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
* L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* G document member of the same patent family
* O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
* P documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

19 OCTOBER 1994

Date of mailing of the international search report

DEC 20 1994

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

EDWARD J. WEBMAN

Telephone No. (703) 306-2351

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)\*

## フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72) 発明者 フ, ツン—ミン

台湾 タイペイ, ナン—ハイ ロード

103—7 1 エフ